

Request Form for TranslationU. S. Serial No. : 10 / 053501**PTO 2002-4282**

S.T.I.C. Translations Branch

Requester's Name: SHER ROSKPhone No. : 703 308 4609

Fax No. : _____

Office Location: CM1 2A07Art Unit/Org. : 1614Group Director: JOHN DOLLIs this for Board of Patent Appeals? NODate of Request: 8/12/02Date Needed By: ASAP - (1 week)(Please do not write ASAP-indicate a specific date) 8-20-02Equivalent
Searching

Foreign Patents

Phone: 308-0881
 Fax: 308-0989
 Location: Crystal Plaza 3/4
 Room 2C01

SPE Signature Required for RUSH:**Document Identification (Select One):**

(Note: Please attach a complete, legible copy of the document to be translated to this form)

1. 1 Patent Document No. JP 2848688B2
 Language JAPANESE
 Country Code _____
 Publication Date 1 20 99
 No. of Pages 4 (filled by STIC)

2. _____ Article Author _____
 Language _____
 Country _____

3. _____ Other Type of Document _____
 Country _____
 Language _____

Document Delivery (Select Preference):☒ Delivery to Exmr. Office/Mailbox Date: 8-27-02 (STIC Only)

_____ Call for Pick-up Date: _____ (STIC Only)

To assist us in providing the
 most cost effective service,
 please answer these questions:

Will you accept an English
 Language Equivalent?
NO (Yes/No)

Will you accept an English
 abstract?
NO (Yes/No)

Would you like a consultation
 with a translator to review the
 document prior to having a
 complete written translation?
NO (Yes/No)

Check here if Machine
 Translation is not acceptable:
 (It is the default for Japanese Patents, '93 and
 onwards with avg. 5 day turnaround after
 receipt)

not acceptable**STIC USE ONLY****Copy/Search**Processor: ALDate assigned: 8-13Date filled: 8-13

Equivalent found: _____ (Yes/No)

Doc. No.: _____

Country: _____

Remarks: _____

TranslationDate logged in: 8-13-02PTO estimated words: 3432Number of pages: 9

In-House Translation Available: _____

In-House: _____ Contractor: _____

Translator: _____ Name: MS

Assigned: _____ Priority: _____

Returned: _____ Sent: 8-27-02Returned: 8-27-02

RECEIVED

AUG 13 PM 3:50

TRANSLATIONS DIVISION
STIC SCIENTIFIC LIBRARY

~4

KHO

PTO 02-4282

Japanese Patent No. 2848688

ORAL APPLICATION COMPOSITION

Yasuhisa Suido et al.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
WASHINGTON, D.C. AUGUST 2002
TRANSLATED BY THE RALPH MCELROY TRANSLATION COMPANY

JAPANESE PATENT OFFICE
PATENT JOURNAL (B2)
PATENT NO. 2848688

Int. Cl. ⁶ :	A 61 K 7/26
Filing No.:	Hei 2[1990]-289447
Filing Date:	October 26, 1990
Kokai No.:	Hei 4[1992]-164021
Kokai Publication Date:	June 9, 1992
Examination Request Date:	November 29, 1996
Publication Date:	January 20, 1999
Registration Date:	November 6, 1998
No. of Claims:	4 (Total of 4 pages)

ORAL APPLICATION COMPOSITION

[Kokoyou Soseibutu]

Inventors:	Yasuhisa Suido et al.
Grantee:	999999999 Sunstar K.K.
References Cited:	Japanese Kokai Patent Application No. Sho 59[1984]-134729 (JP, A) Japanese Kokai Patent Application No. Hei 3[1991]-109314 (JP, A) Japanese Kokai Utility Model No. Sho 61[1986]-92286 (JP, U)
Field Investigated (Int.Cl. ⁶ , DB name):	A 61 K 7/00 – 7/50

[There are no amendments to this patent.]

Claims

1. An oral application composition characterized by comprising 0.0005-10 wt% of oil-soluble extract of glycyrrhiza or plant of the same genus and 0.005-5 wt% of %-menthol [sic; 1-menthol] or %-carvone [sic; 1-carvone] compounded.
2. The oral application composition of Claim 1, wherein the oil-soluble extract is glabridin or glabrene.
3. The oral application composition of Claim 1, wherein the oil-soluble extract is licochalcone A or licochalcone B.
4. The oral application composition of Claim 1, wherein the oil-soluble extract is licocoumarone.

Detailed Explanation of the Invention

Industrial application field

This invention pertains to an oral application composition for tooth powder, mouthwash or paste, which is useful for prevention or treatment of dental caries or periodontal diseases by inhibition of pathogenic bacteria for dental caries and periodontal diseases.

Prior art and problems

Dental caries and periodontal diseases are infectious diseases caused by certain kinds of bacteria in the oral cavity. A typical example of bacteria causing dental caries is *Streptococcus mutans*, and as bacteria causing periodontal diseases, gram-negative anaerobic bacteria, the typical example of which is *Bacteroides gingivalis*, have been mentioned as candidates. From this viewpoint, attempts have been made to inhibit these pathogenic bacteria by using antibacterial agents as a means to prevent or treat dental caries and periodontal diseases. For example, synthetic antibacterial agents such as chromehexidine [sic, chlorohexidine], cetylpyridinium chloride, etc., were compounded in tooth powder or mouthwash, and their effects were confirmed.

However, considering long-term use and application inside the mouth, the use of natural-origin antibacterial agents is preferable with respect to safety. However, no sufficient studies have been carried out on natural-origin antibacterial agents against pathogenic bacteria inside the oral cavity.

In recent years, various studies on extracts of glycyrrhiza have been carried out, and their oil-soluble fraction has been found to have useful actions such as antioxidant action (Japanese Kokai Patent Application No. Sho 58[1983]-217583), enzyme-inhibition action (Japanese Kokai Patent Application No. Hei 1[1989]-149706), antibacterial action (Japanese Kokai Patent Application No. Sho 59[1984]-46210), etc., and the antibacterial action has been evaluated. In

the case of antibacterial action evaluated to date against various bacterial species, the antibacterial action against gram-negative bacteria has been found to be weak (Fragrance Journal, 6, 122-125, 1989), and very little evaluation has been done of the effects against oral cavity bacteria. Especially in the case of periodontal disease pathogenic bacteria, which are gram-negative bacteria, the effects are completely unknown.

Means to solve the problems

The inventors of the present invention considered the circumstances and studied applications of the oil-soluble fraction of glycyrrhiza to the prevention or treatment of periodontal diseases. As a result, they found that the oil-soluble extract of glycyrrhiza (called oil-soluble glycyrrhiza extract, below) showed surprisingly high antibacterial actions against *Bacteroides gingivalis*, which is a gram-negative anaerobic periodontal disease pathogenic bacterium, if a small amount of 1-menthol or 1-carvone was added to the oil-soluble glycyrrhiza extract, the antibacterial activity was markedly enhanced, and the mixture showed strong antibacterial activity against not only *Bacteroides gingivalis* but also *Streptococcus mutans* that causes dental caries and *Actinomyces viscosus* that causes gingivitis, and they arrived at the present invention.

Specifically, this invention provides an oral application composition comprising oil-soluble glycyrrhiza extract or preferably an oral application composition comprising oil-soluble glycyrrhiza extract and 1-menthol or 1-carvone compounded. The oral application composition of this invention causes marked inhibition of pathogenic bacteria of dental caries and periodontal diseases and is very useful for prevention or treatment of these diseases.

The oil-soluble glycyrrhiza extract used as an antibacterial component in the oral application composition of this invention is an oil-soluble extract of glycyrrhiza or a plant of the same species [sic; genus] such as *Glycyrrhiza glabra* Linne, *Glycyrrhiza inflata* Batalin, *Glycyrrhiza araleasis*, etc., and especially, the extract from the root is preferably. These extracts have been found to contain glabridin, glabrene, licochalcone A, licochalcone B, licocoumarone, etc., as active components, and as an oil-soluble glycyrrhiza extract of this invention, one containing one, two or more of these active components in a high content, for example, 0.5 wt% or higher as a dry extract weight, is preferable. Furthermore, as an oil-soluble glycyrrhiza extract, one, two or more isolated or concentrated products of these active components may be used.

The oil-soluble glycyrrhiza extract is generally prepared by extracting glycyrrhiza or a plant of the same species, preferably the root, with an organic solvent such as methanol, ethanol, acetone, ethyl acetate, chloroform, etc. The extraction raw materials can be the raw or dried plant, or alternatively, it may be a residue or aqueous extraction of the plant to obtain

glycyrrhizin, which is useful as a sweetener. The specific extraction procedures may be any of the known conventional methods of extraction with organic solvents.

In this invention, the amount of oil-soluble glycyrrhiza extract is in the range of 0.0005-10 wt%, preferably 0.005-5 wt% compounded as a dry extract weight relative to the total amount of the oral application composition prepared to obtain the desired effects.

Furthermore, the addition of 1-menthol and/or 1-carvone is preferable as described above, and as a result, the antibacterial activity is increased. The amounts of 1-menthol and 1-carvone to be compounded are respectively in the range of 0.005-5 wt% relative to the total amount of the oral application composition, and as a result, the desired effects of elevating the antibacterial activity are exhibited. If the amount is larger than the above range, the flavor of the oral application composition is affected, and it is not preferable.

The oral application composition of this invention is usable according to conventional procedures in a desired form such as tooth powder, mouthwash, toothpaste, chewing gum, candy, etc., and other components to be used are not especially restricted, and those components conventionally used in this type of composition may be compounded.

Application examples

This invention is explained specifically in detail by using application and test examples as follows.

Application Example 1

To 1 kg each of the roots of glycyrrhiza (*Glycyrrhiza glabra* Linne) and glycyrrhiza (*Glycyrrhiza inflata* Batalin), 10 L of anhydrous ethanol were added, and extraction was carried out for 5 h by refluxing the mixture. The extract solution prepared was concentrated under reduced pressure, 10 L of ethyl acetate were added to the dry residue obtained, and the extraction was carried out for 5 h. The respective ethyl acetate extracts were concentrated under reduced pressure and dried to obtain about 30 g of extract A and extract B, respectively.

The contents of typical flavonoids were quantitatively determined by HPLC for extracts A and B, and the results obtained were as follows.

Extract A: about 10% of glabridin and about 3% of glabrene

Extract B: About 20% of licochalcone A and about 1.5% of licochalcone B

Application Example 2

To 2 kg of the root of glycyrrhiza (*Glycyrrhiza araleasis*), 10 L of a mixture of hexane:ethanol = 2:1 were added, and extraction was carried out for 2 h by refluxing. The extract solution was concentrated under reduced pressure to dryness to obtain about 40 g of extract C.

Extract C was found to contain about 2% of licocoumarone as a typical flavonoid.

Application Example 3

A toothpaste compounded with the oil-soluble glycyrrhiza extract A and 1-carvone was prepared with the following composition.

Aluminum hydroxide	45%
Carragheenan	0.5
Sodium alginate	0.5
Gelatin	0.3
Propylene glycol	0.3
Sorbitol solution	30
Sodium laurylsulfate	1.2
Diethanolamide laurate	1.5
Sodium saccharin	0.1
Oil-soluble glycyrrhiza extract A	0.1
1-Carvone	0.5
Purified water	Remainder
Total	100%

Application Example 4

A mouthwash compounded with the oil-soluble glycyrrhiza extract C and 1-menthol compounded was prepared with the following composition.

Ethyl alcohol	15.0%
Sorbitol	10.
Citric acid	0.05
Sodium citrate	0.2
Sodium benzoate	0.2
Sodium laurylsulfate	0.2
Sodium saccharin	0.05
Blue #1	0.001
Oil-soluble glycyrrhiza extract C	0.02
1-Menthol	0.05
Purified water	Remainder
Total	100.0%

Application Example 5

A chewing gum was prepared with the following composition by using conventional procedures.

Chewing gum base	20%
Powder sugar	51.15
Glucose	10
Starch syrup	18
Oil-soluble glycyrrhiza extract B	0.05
1-Menthol	0.8
Total	100.0%

Application Example 6

A candy was prepared with the following composition by using conventional procedures.

Granular sugar	46.8%
Starch syrup	52.34
Citric acid	0.3
Oil-soluble glycyrrhiza extract A	0.03
Oil-soluble glycyrrhiza extract C	0.03
1-Carvone	0.5
Total	100%

Test Example 1

The minimum inhibitory concentration (MIC) on three kinds of oral cavity bacteria was determined for the oil-soluble glycyrrhiza extracts A, B and C prepared in Application Examples 1 and 2, as well as 1-menthol and 1-carvone by using the liquid culture medium dilution method using a brain-heart infusion broth (BHI broth). As a positive control, cetylpyridinium chloride, which is an antibacterial agent, was used. A cell suspension prepared to about 10^8 cells/mL and test drugs prepared at various concentrations were mixed in BHI broth, anaerobic (H_2 10%, CO_2 5% and N_2 85%) cultivation at 37°C was carried out for 48 h, and subsequently, the bacterial growth was examined by the naked eye. The minimum concentration showing no proliferation was considered to be the MIC ($\mu\text{g/mL}$). The results obtained are shown in Table 1.

Table 1

		(1) 油溶性甘草エキス					
(2) 菌株	(3) 塩化セチルピリジウム	A	B	C	1-メントール	1-カルボン	
(5) ストレプトコッカス・ミュータンス IF013955		0.78	50	50	100	>800	>800
(7) アクチノマイセス・ビスコーサス T14V		0.39	12.5	25	50	>800	>800
(9) バクテロイデス・ジンジバリス 381		0.78	3.13	6.25	6.25	>800	>800

Minimum inhibitory concentration: $\mu\text{g/mL}$

- Key:
- 1 Oil-soluble glycyrrhiza extract
 - 2 Bacterium
 - 3 Cetylpyridinium chloride
 - 4 1-Menthol
 - 5 1-Carvone
 - 6 *Streptococcus mutans* IF013955
 - 7 *Actinomyces viscosus* T14V
 - 8 *Bacteroides gingivalis* 381

The oil-soluble glycyrrhiza extracts A, B and C all showed antibacterial activities against the bacterium strains studied within the concentration range of 3.13-100 $\mu\text{g/mL}$. Especially, the results of MIC against *Bacteroides gingivalis*, which is gram-negative anaerobic, were in the range of 3.13-6.25 $\mu\text{g/mL}$ showing excellent antibacterial activity. However, the activities were found to be lower than those of cetylpyridinium chloride. On the other hand, no marked antibacterial activity was observed for 1-menthol and 1-carvone in the concentration ranges used.

Test Example 2

The antibacterial activity of the oil-soluble glycyrrhiza extracts A and B in the presence of perfume components such as 1-menthol, 1-carvone, etc., in the oral cavity bacteria were evaluated. The glycyrrhiza extracts of various concentrations containing 100 or 500 $\mu\text{g/mL}$ of perfume components were added to BHI broth, and after inoculation and cultivation carried out similarly to Test Example 1, the presence of growth was examined. The results obtained are

shown in Table 2. The results show the minimum concentrations of glycyrrhiza extracts in $\mu\text{g/mL}$ showing antibacterial activity in the presence of various perfume components.

Table 2

① 香料成分	② ストレプト コッカス・ミュータンス IF013955 ③ パクテロイ デス・ジバリス 381			
	④ エキスA エキスB		④ エキスA エキスB	
⑤ 無添加	50	50	3.13	6.25
⑥ 1-メントール				
100 $\mu\text{g/mL}$	12.5	12.5	0.78	1.56
50 $\mu\text{g/mL}$	6.25	6.25	0.39	0.39
⑦ 1-カルボン				
100 $\mu\text{g/mL}$	25	25	1.56	1.56
500 $\mu\text{g/mL}$	12.5	12.5	0.78	0.78
⑧ アニスアルデヒド				
500 $\mu\text{g/mL}$	50	50	3.13	6.25
⑨ シナミックアルデヒド				
500 $\mu\text{g/mL}$	50	50	3.13	6.25
⑩ イソアミルアセテート				
500 $\mu\text{g/mL}$	50	50	3.13	6.25
⑪ バニリン				
500 $\mu\text{g/mL}$	50	50	3.13	6.25

Minimum concentration showing antibacterial activity: $\mu\text{g/mL}$

- Key: 1 Perfume component
 2 *Streptococcus mutans* IF013955
 3 *Bacteroides gingivalis* 381
 4 Extract A Extract B
 5 No addition
 6 1-Menthol
 7 1-Carvone
 8 Anisaldehyde
 9 Cinnamic aldehyde
 10 Isoamyl acetate
 11 Vanillin

As is apparent from the results shown in Table 2, antibacterial activities of glycyrrhiza extracts A and B were markedly increased in the presence of 1-menthol or 1-carvone. On the other hand, the presence of other perfume components did not affect the antibacterial activities of the glycyrrhiza extracts.

Test Example 3

The composition of the Application Example 4 was used to prepare a mouthwash compounded with the oil-soluble glycyrrhiza extract C and 1-menthol compounded (test sample). On the other hand, a mouthwash in which 1-menthol substituted with vanillin at the same concentration (control sample 1) and mouthwash with no oil-soluble glycyrrhiza extract C compounded (control sample 2) were also prepared, and the antibacterial activities were compared. Specifically, BHI agar medium was cooled to 50°C after heat sterilization, a suspension was added of *Actinomyces viscosus* T14V (about 10^7 cells/mL) cultivated in advance in a BHI broth, and 10 mL of the mixture was poured immediately into sterilized Petri dishes of 90 mm diameter for solidification. In each plate prepared, a column of 8 mm inner diameter and 10 mm high was inserted, filled with one of the three kinds of mouthwash samples prepared as described above, and anaerobic cultivation was carried out at 37°C for 48 h. Subsequently, the diameter of a zone of no bacterial growth (inhibition zone) was measured to evaluate the antibacterial activity.

The results obtained are shown in Table 3.

Table 3

① 被験品		対照品 1	対照品 2	②
③ 阻止円の直径 (mm)	15	8	0	

Key: 1 Test sample
2 Control Sample
3 Diameter of inhibition zone (mm)

As apparent from the results shown in Table 3, no inhibition zone at all was observed in control sample 2 containing no oil-soluble glycyrrhiza extract C. On the other hand, the control sample 1 showed an inhibition zone within the inner diameter of the cylinder, and the test sample compounded with the glycyrrhiza extract and 1-menthol showed a large inhibition zone showing a strong antibacterial activity.

Effect of the Invention

According to this invention, it is possible to prepare an oral application composition containing a natural-origin antibacterial agent compounded and exhibiting excellent effects for prevention or treatment of dental caries or periodontal disease.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2848688号

(45) 発行日 平成11年(1999) 1月20日

(24) 登録日 平成10年(1998)11月6日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 7/26

A 6 1 K 7/26

請求項の数 4 (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平2-289447

(22) 出願日 平成2年(1990)10月26日

(65) 公開番号 特開平4-164021

(43) 公開日 平成4年(1992)6月9日

審査請求日 平成8年(1996)11月29日

(73) 特許権者 999999999

サンスター株式会社

大阪府高槻市朝日町3番1号

(72) 発明者 水道 裕久

大阪府河内長野市本町20-33

(72) 発明者 蒔野 智穂

大阪府高槻市上土室2-10-1

(72) 発明者 山根 幸恵

大阪府高槻市南平台1-6-5

(72) 発明者 苗代 英一

大阪府大東市楠の里町6-15

(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

審査官 福井 悟

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 口腔用組成物

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 甘草またはその同属植物の油溶性エキスを0.0005~10重量%と、%-メントールおよび/または%-カルボンを0.005~5重量%とを配合してなることを特徴とする口腔用組成物。

【請求項2】 該油溶性エキ스가グラブリジンまたはグラブレンである請求項(1)記載の口腔用組成物。

【請求項3】 該油溶性エキ스가リコカルコンAまたはリコカルコンBである請求項(1)記載の口腔用組成物。

【請求項4】 該油溶性エキ스가リコクマロンである請求項(1)記載の口腔用組成物。 10

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】

本発明は、う蝕や歯周病の病原菌を抑制し、う蝕や歯周病の予防および治療に有用な歯磨、マウスウォッシュ

SUIDU - SUNSTAR

2

ユ、パスタなどの口腔組成物に関する。

【従来の技術および課題】

う蝕や歯周病ある種の口腔内細菌による感染症であり、う蝕の原因菌としてはストレプトコッカス・ミュータンスがその代表的なものであり、歯周病の原因菌としてはバクテロイデス・ジジバリスに代表されるグラム陰性の嫌気性菌がその候補に挙げられている。このような観点から、う蝕や歯周病を予防あるいは治療する手段の一つとして、抗菌剤により病原菌を抑える試みがなされており、従来、クロムヘキシジンや塩化セチルピリジニウムなどの合成抗菌剤が歯磨やマウスウォッシュに配合され、その効果が確認されている。

しかし、これらの長期間の使用や、口中への適用を考えた場合、安全性の面から天然由来の抗菌剤を使う方が好ましいと考えられる。ところが、これまで、口腔内の

glabridin toothpaste

3.

病原菌に対する天然由来の抗菌剤の検討は十分にはなされていない。

近年、甘草抽出物に関する研究がすすむにつれて、各種フラボノイドを含有する油溶性画分に、酸化防止作用（特開昭58-217583号）、酵素阻害作用（特開平1-149706号）、抗菌作用（特開昭59-46210号）などの有用な作用が見い出されており、抗菌作用についての検討がなされている。しかし、抗菌作用については、これまで検討された菌種の範囲では、グラム陰性菌に対しての抗菌作用は低く（フラグラン・ジャーナル、6,122-125,1989）、口腔細菌に対する効果はほとんど検討されていない。特に、グラム陰性菌である歯周病原性菌に対する効果は全く不明である。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは、これらの事情に鑑み、甘草の油溶性画分の歯周病の予防・治療への応用を種々検討した。その結果、甘草の油溶性エキス（以下、油溶性甘草エキスという）が意外にもグラム陰性嫌気性菌である歯周病原性菌のバクテロイデス・ジンジバリスに非常に強い抗菌活性を示すこと、および油溶性甘草エキスに少量の1-メントールおよび/または1-カルボンを添加することにより、その抗菌活性が著しく高まり、バクテロイデス・ジンジバリスだけでなく、う蝕の原因菌であるストレプトコッカス・ミュータスや歯肉炎の原因菌であるアクチノマイセス・ビスコーサスにも強い抗菌活性を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、油溶性甘草エキスを配合してなることを特徴とする口腔用組成物、好ましくは、該油溶性甘草エキスと1-メントールおよび/または1-カルボンを配合してなる口腔用組成物を提供するものである。本発明の口腔用組成物は、う蝕や歯周病の原因菌を著しく抑制し、これら疾患の予防や治療に非常に有用である。

本発明の口腔用組成物における抗菌成分として用いる油溶性甘草エキスは、甘草またはその同属植物、例えば、グリチリザ・グラブラ（*Glycyrrhiza glabra* Linn e）、グリチリザ・インフラタ（*Glycyrrhiza inflata* Batalin）、グリチリザ・アラレアシス（*Glycyrrhiza araleasis*）などから得られる油溶性のエキスで、特に、根から抽出されるものが好ましい。これらの油溶性甘草エキスには有効成分として、グラブリジン、グラブレン、リコカルコンA、リコカルコンB、リコクマロンが含有されていることが判明しており、本発明においては、該油溶性甘草エキスとして、これら有効成分の1種または2種以上を高含量、例えば、エキス乾燥重量に基づいて0.5重量%以上含量するものを用いることが好ましい。また、該油溶性甘草エキスとして、これら有効成分の単離物ないしは濃縮物の1種または2種以上を用いてもよい。

該油溶性甘草エキスは、通常、甘草またはその同属植

4

物、好ましくは、その根を有機溶媒、例えば、メタノール、エタノール、アセトン、酢酸エチル、クロロホルムなどで抽出することにより得られる。抽出原料は生、乾燥植物体いずれでもよく、また、植物体を水で抽出処理して甘味料等として有用なグリチルリチン等を抽出した残渣であってもよい。抽出操作は通常の有機溶媒による抽出に公知の方法を採用することができる。

本発明においては、該油溶性甘草エキスを口腔用組成物全量に対してエキス乾燥重量として、0.0005~10重量%、好ましくは、0.005~5重量%配合することにより、所望の効果が得られる。

また、本発明においては、前記のごとく、1-メントールおよび/または1-カルボンを配合することが好ましく、これにより、油溶性甘草エキスの抗菌活性が上昇する。1-メントールおよび1-カルボンは、各々、口腔用組成物全量に対して、0.005~5重量%配合することにより、所望の抗菌活性上昇効果が発揮される。余りに多量の配合は口腔用組成物の香味に影響するので好ましくない。

本発明の口腔用組成物は常法にしたがって、歯磨、マウスウォッシュ、パスタ、チューインガム、キャンデー等の形態とすることができ、他の配合成分は時に限定するものではなく、通常、この種の組成物に配合されるものが使用できる。

〔実施例〕

つぎに、実施例および試験例を挙げて、本発明をさらに詳しく説明する。

実施例1

甘草（*Glycyrrhiza glabra* Linne）および甘草（*Glycyrrhiza inflata* Batalin）の根1kgに無水エタノール10ℓを加え、還流下で5時間抽出を行った。得られた抽出液を減圧濃縮し、乾燥後残渣に酢酸エチル10ℓを加え5時間抽出を行った。酢酸エチル抽出液を減圧濃縮、乾燥してそれぞれ約30gのエキスAおよびBを得た。

それぞれエキスAおよびエキスBの代表的フラボノイドの含有率をHPLCで定量した結果、以下の通りであった。

エキスA:グラブリジン約10%、グラブレン約3%

エキスB:リコカルコンA約20%、リコカルコンB約1.5%

実施例2

甘草（*Glycyrrhiza araleasis*）の根2kgに、ヘキサン:エタノール=2:1の混合溶媒10ℓを加え、還流下2時間抽出を行った。抽出液を減圧濃縮後乾燥し、約40gのエキスCを得た。

エキスCは代表的フラボノイドとしてリコクマロン約2%を含有していた。

実施例3

油溶性甘草エキスAと1-カルボン配合した練歯磨をつぎの処方で作成した。

5

水酸化アルミニウム	45%
カラギーナン	0.5
アルギン酸ナトリウム	0.5
ゼラチン	0.3
プロピレングリコール	0.3
ソルビット液	30
ラウリル硫酸ナトリウム	1.2
ラウリン酸ジエタノールアミド	1.5
サッカリンナトリウム	0.1
油溶性甘草エキスA	0.1
1-カルボン	0.5
精製水	残
合 計	100.0%

実施例4

油溶性甘草エキスCと1-メントールを配合したマウスウォッシュをつぎの処方で作成した。

エチルアルコール	15.0%
ソルビット	10.0
クエン酸	0.05
クエン酸ナトリウム	0.2
安息香酸ナトリウム	0.2
ラウリル硫酸ナトリウム	0.2
サッカリンナトリウム	0.05
青色1号	0.001
油溶性甘草エキスC	0.02
1-メントール	0.05
精製水	残
合 計	100.0%

実施例5

つぎに示す組成で常法に従いチューインガムを調製した。

チューインガムベース	20%
粉 糖	51.15
ブドウ糖	10
水 飴	18
油溶性甘草エキスB	0.05
1-メントール	0.8
合 計	100.0%

実施例6

つぎに示す組成で常法に従いハードキャンデーを調製した。

グラニュー糖	46.8%
水 飴	52.34
クエン酸	0.3
油溶性甘草エキスA	0.03
〃 C	0.03
1-カルボン	0.5
合 計	100.0%

試験例1

実施例1および2で抽出した油溶性甘草エキスA、

6

B、C、1-メントールおよび1-カルボンの3種の口腔内細菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)をブレイン・ハート・インフュージョンブロス(BHIブロス)を用いる液体培地希釈法により求めた。なお、陽性対照として抗菌剤である塩化セチルピリジニウムを用いた。約 10^8 個/mlに調製した細菌懸濁液と、種々濃度に調製した各被験薬剤をBHIブロス中で混合し、37℃、48時間嫌気培養(H_2 10%、 CO_2 5%、 N_2 85%)後、細菌の発育の有無を肉眼で判定した。発育が認められない最小濃度をMIC($\mu g/ml$)とした。結果を表1に示す。

表 1

菌株	油溶性甘草エキス					
	塩化セチルピリジニウム	A	B	C	1-メントール	1-カルボン
ストレプトコッカス・ミュータンス IF013955	0.78	50	50	100	>800	>800
アクチノマイセス・ビスコーサス T14V	0.39	12.5	25	50	>800	>800
バクテロイデス・ジンジバリス381	0.78	3.13	6.25	6.25	>800	>800

最小発育阻止濃度： $\mu g/ml$

油溶性甘草エキスA、B、Cはいずれも供試した株菌に対して3.13~100 $\mu g/ml$ の範囲で抗菌活性を示した。特に、グラム陰性の嫌気性菌であるバクテロイデス・ジンジバリスに対しては3.13~6.25 $\mu g/ml$ のMICであり、優れた抗菌活性を示した。しかし、その活性は塩化セチルピリジニウムに比べ低かった。一方、1-メントールおよび1-カルボンには使用した濃度範囲では抗菌活性は認められなかった。

試験例2

1-メントール、1-カルボンなど香料成分の存在下、油溶性甘草エキスAおよびBの口腔内細菌に対する抗菌活性を検討した。100 $\mu g/ml$ あるいは500 $\mu g/ml$ の香料成分を含むBHIブロスに種々の濃度の甘草エキスを添加し、試験例1と同様に植菌・培養後、生育の有無を判定した。結果を表2に示す。結果は各香料成分の存在下抗菌活性を示す最小濃度の甘草エキス量 $\mu g/ml$ で示した。

表 7 2

香料成分	ストレプト コッカス・ ミュータンス IFO13955		バクテロイ デス・ジン ジパリス 381	
	エキ スA	エキ スB	エキ スA	エキ スB
無添加	50	50	3.13	6.25
1-メントール				
100 $\mu\text{g}/\text{ml}$	12.5	12.5	0.78	1.56
50 $\mu\text{g}/\text{ml}$	6.25	6.25	0.39	0.39
1-カルボン				
100 $\mu\text{g}/\text{ml}$	25	25	1.56	1.56
500 $\mu\text{g}/\text{ml}$	12.5	12.5	0.78	0.78
アニスアデヒド				
500 $\mu\text{g}/\text{ml}$	50	50	3.13	6.25
シナミックアルデヒド				
500 $\mu\text{g}/\text{ml}$	50	50	3.13	6.25
イソアミルアセテート				
500 $\mu\text{g}/\text{ml}$	50	50	3.13	6.25
バニリン				
500 $\mu\text{g}/\text{ml}$	50	50	3.13	6.25

抗菌活性を示す最小濃度： $\mu\text{g}/\text{ml}$

表2のごとく1-メントールおよび1-カルボンの存在により甘草エキスのA,Bの抗菌活性は著しく増大した。一方、その他の香料成分は甘草エキスの抗菌活性には影響を与えなかった。

試験例3

実施例4の処方に従い、油溶性甘草エキスCと1-メントール配合のマウスウォッシュ（被験品）を作成し 30

8

た。一方、1-メントールの代わりに同濃度のバニリン配合のマウスウォッシュ（対照品1）および油溶性甘草エキスC無配合のマウスウォッシュ（対照品2）を作成し、抗菌活性を比較した。BHI寒天培地を加熱滅菌後50℃に冷却し、これにあらかじめBHIブロスで培養したアクチノマイセス・ビスコースT14V菌液を約 10^7 個/mlとなるよう添加し、ただちに直径90mmの滅菌シャーレに10mlずつ分注し、固化した。この平板上に内径8mm、高さ10mmの円筒を立て、中に前記3種のマウスウォッシュを満たし、37℃、48時間嫌気培養後、細菌の生育していないゾーン（阻止円）の直径を測定し抗菌活性を判定した。

結果を表3に示す。

表 3

	被験品	対照品1	対照品2
阻止円の直径(mm)	15	8	0

表3のごとく、油溶性甘草エキスCを含まない対照品2には全く阻止円が認められなかった。一方、対照品1では円筒の内径部分にも阻止円がみられたのに対し、甘草エキスCと1-メントールの両者を配合した被験品では大きい阻止円が形成され、強い抗菌活性を示した。[発明の効果]

本発明によれば、天然由来の抗菌剤を配合した、う蝕あるいは歯周病の予防あるいは治療にすぐれた効果を発揮する口腔用組成物が得られる。

フロントページの続き

(56) 参考文献 特開 昭59-134729 (JP, A)
特開 平3-109314 (JP, A)
実開 昭61-92286 (JP, U)

(58) 調査した分野(Int.Cl.⁶, DB名)
A61K 7/00 - 7/50